

10/016259  
PCT/FR 00/01679

#2

REC'D 23 AUG 2000  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le ..... 27 JUIN 2000 .....

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.A) OU B))

Martine PLANCHE

SIEGE  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W /260899

<b>6 DEC 1999</b> <small>Réserve à l'INPI</small> <b>75 INPI PARIS</b> <small>LIEU</small>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <b>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.</b> <b>3 rue Chauveau-Lagarde</b> <b>75008 PARIS</b>	
<small>N° D'ENREGISTREMENT</small> <b>9915359</b> <small>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</small> <small>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE</small> <small>PAR L'INPI</small> <b>- 6 DEC. 1999</b>			
<b>Vos références pour ce dossier</b> <small>(facultatif)</small> <b>B4168A-EG</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> <b>N° attribué par l'INPI à la télécopie</b>			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		<b>N°</b> <input type="text"/>	<b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<i>Transformation d'une demande de brevet européen</i> <i>Demande de brevet initiale</i>		<b>N°</b> <input type="text"/>	<b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  <b>MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES NEURO-ET RETINO-PROTECTEURS.</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		<b>Pays ou organisation TUNISIE</b> <b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N° SN. 99.122</b>  <b>Pays ou organisation</b> <b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N°</b>  <b>Pays ou organisation</b> <b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N°</b> <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
<b>Nom ou dénomination sociale</b>  <b>REKIK</b>			
<b>Prénoms</b>  <b>Raouf</b>			
<b>Forme juridique</b>  <b></b>			
<b>N° SIREN</b>  <b></b>			
<b>Code APE-NAF</b>  <b></b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>  <b>3 avenue Louis Brailles</b>		
	<b>Code postal et ville</b>  <b>1002 TUNIS</b>		
<b>Pays</b>  <b>TUNISIE</b>			
<b>Nationalité</b>  <b>TUNISIENNE</b>			
<b>N° de téléphone (facultatif)</b>  <b></b>			
<b>N° de télécopie (facultatif)</b>  <b></b>			
<b>Adresse électronique (facultatif)</b>  <b></b>			

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

6 DEC 1990	réserve à l'INPI
REMISE DES PIÈCES	
DATE 15 INPI PARIS	
LIEU	
N° D'ENREGISTREMENT	9915359
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier : (facultatif)</b>		B4168A - EG
<b>6 MANDATAIRE</b>		ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.
Nom		GUTMANN
Prénom		ERNEST
Cabinet ou Société		ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	3 rue Chauveau-Lagarde
	Code postal et ville	75008 PARIS
N° de téléphone (facultatif)		01-44-51-18-00
N° de télécopie (facultatif)		01-42-66-08-90
Adresse électronique (facultatif)		info@egyp.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformati n)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>■ RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 
ERNEST GUTMANN CPI n° 92-1106		

## DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
3, 19				3 AVRIL 00	AMH - 6 AVR. 2000

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

5

L'invention concerne la production de médicaments neuroprotecteurs et rétinoprotecteurs pour le traitement d'affections ophtalmologiques comportant une détérioration de la chorio-rétine ou du nerf optique ou des deux à la fois, avec pour conséquence une perte progressive de la vision (acuité et champ visuels).

10

Ces effets sur la vision sont en particulier observés dans le glaucome, auquel est classiquement associée la notion d'hypertension oculaire.

15

Certes, l'hypertension oculaire peut exercer un effet néfaste sur le nerf optique. Pourtant l'expérience montre que cette conséquence de la pression intraoculaire n'est pas nécessairement la cause de glaucome, puisque l'on observe que nombreux sont les patients qui souffrent d'hypertension intraoculaire sans pour autant courir le risque d'une dégradation du nerf optique ou d'une réduction progressive de leur champ visuel. A l'inverse, l'on peut observer dans d'autres catégories de patients des atteintes du nerf optique de caractère glaucomateux, associées à une perte progressive du champ visuel, sans que l'on observe en même temps chez eux un accroissement de la tension intraoculaire.

20

Certes, certains documents antérieurs ont déjà évalué l'action présumée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine sur la pression oculaire (PIO). Ils n'ont pas relevé leur intérêt dans l'amélioration de la vision. Par ailleurs article récent de M. Détry Morel paru dans la revue J. Fr. Ophtalmol., 1999 ; 22,1, 122-134 (1999), intitulé « Perspectives dans le traitement médical de la neuropathie glaucomateuse – Bases de la neuroprotection », qui passe en revue les perspectives à ce jour du développement de médicaments pour le traitement médical des neuropathies glaucomateuses fait référence à

l'utilisation qui aurait été envisagée de quelques médications vasoactives mettant en jeu certains inhibiteurs de l'angiotensine de conversion pour surmonter l'amoindrissement de la circulation sanguine oculaire ("ocular blood flow") qui est observable chez des patients porteurs de certaines formes de glaucomes. Mais, selon Détry-Morel, si certaines de ces médications étaient susceptibles d'induire un accroissement de cet « ocular blood flow » il conviendrait toutefois d'être très prudent puisque l'on ne sait pas si cet accroissement s'accompagne d'un effet bénéfique pour les patients ou, au contraire, consiste seulement en un effet secondaire. Détry-Morel évoque en particulier la possibilité que cet accroissement, normalement bien géré par un tissu sain, puisse avoir des conséquences désastreuses dans un tissu dont le lit vasculaire serait au départ précaire. Enfin, Détry-Morel ne rapporte aucune observation de l'interruption du processus de détérioration du nerf optique ou de la perte progressive du champ visuel, encore moins d'une amélioration du champ visuel, quels que soient les traitements qu'il a passés en revue.

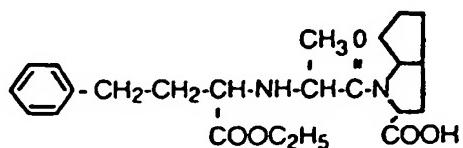
L'invention a pour but la production de médicaments destinés au traitement des affections ophtalmologiques permettant l'obtention d'une amélioration des fonctions visuelles, en particulier du champ visuel et de l'acuité visuelle, chez des patients souffrant de neuropathies tels que glaucome, mais aussi d'autres affections chorio-rétiniennes ou de détériorations du nerf optique, qui font intervenir un facteur vasculaire. Au nombre de ces pathologies on mentionnera, à titre d'exemples,

- (1) les neuropathies glaucomateuses, dont naturellement le glaucome lui-même
- (2) la chorio-rétinopathie dégénérative du myope fort,
- (3) certaines dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA),
- (4) la chorio-rétinopathie séreuse centrale (C.R.S.C.),
- (5) les dystrophies héréditaires de la rétine,
- (6) les occlusions veineuses rétinianes.

L'invention découle de la découverte que certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 avaient pour effet d'induire chez les patients traités non seulement une interruption, ce que l'on n'avait guère observé à ce jour chez de patients traités pour des affections du type sus-indiqué, mais de surcroît une inversion au moins partielle du processus de dégradation de la fonction visuelle

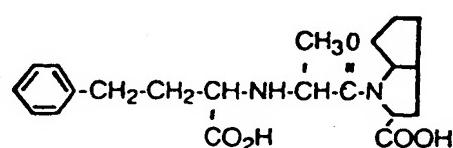
La molécule à ce jour la plus efficace est constituée par le ramipril, de formule :

10



ou le ramiprilate, qui résulte de la désestérification du ramipril, de formule :

15



20

Sans doute ces médicaments font-ils intervenir le mécanisme d'action des IEC, dans la mesure où ils agissent en empêchant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (vasoconstricteur) et la dégradation des bradykinines (vasodilatateurs). Ces IEC entraînent donc une vasodilatation, qui s'exerce aussi bien sur les artères que sur les veines. On parle de vasodilatateurs mixtes. Rappelons que le mécanisme de formation de la liaison qui peut s'établir entre l'inhibiteur et l'enzyme se déroule normalement en deux phases, la première consistant en la formation d'un complexe inhibiteur-enzyme par une liaison compétitive, qui met en jeu une réaction régie par une constante  $K_i$  et la seconde en une isomérisation lente du complexe inhibiteur-enzyme, elle-même également régie par une constante  $k_4$  de vitesse de réversibilité de cette réaction.

25

30

Il peut être fait référence, pour ce qui est de l'explicitation de ces concepts, à la publication de D. Vasmant et N. Bender intitulée « Système rénine-angiotensine et ramipril, un nouvel inhibiteur de l'enzyme de conversion » dans journal of cardiovascular Pathology 14 (suppl. 4) 5 (1989), : S49-S56, Raven Press, qui renvoie d'ailleurs aussi à des publications antérieures de Bünning P. « Inhibition of angiotensin converting enzyme by 2-(N-((S)-1-carboxy-3-phenoxy)-L-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo (3.3.0)octane-3-carboxylic acid (HOE A98 diacid. Comparison with captopril and enalaprilat» dans Drug Research 10 1984 ;34 :1406-1410, ainsi qu'à la these de doctorat de Shapiro R. (Ph.D Thesis, Harvard University Cambridge. MA, 1983 "Activation and inactivation of rabbit pulmonary angiotensin converting enzyme".

15 Sans doute les propriétés d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine que possèdent les médicaments dont l'utilisation est préconisée dans le cadre de l'invention ont-elles leur importance. Mais le fait plus remarquable qui s'attache à ces médicaments, réside dans le fait qu'ils permettent en outre l'obtention d'une amélioration des fonctions visuelles, en particulier du champ visuel et de l'acuité visuelle des patients 20 traités.

25 Le ramipril et le ramiprilate sont d'un intérêt particulier. Le ramiprilate, qui résulte de la désestérification du ramipril, peut former des complexes plus stables que d'autres inhibiteurs avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En particulier, la demi-vie de ces complexes est de l'ordre de 12 à 17 heures. Ils se distinguent aussi de nombreux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par leur lipophilie et par la stabilité plus élevée des couples enzyme-inhibiteur formés. Toutes ces propriétés paraissent concourir à la manifestation des effets qu'ils permettent d'obtenir à très faibles doses, comme cela est 30 illustré par les exemples fournis plus loin.

Il est en effet souhaitable que les doses efficaces pour obtenir les effets dans le domaine de l'ophtalmologie soient inférieures aux doses qui induiraient une hypotension artérielle générale chez un sujet ayant une tension normale. Il va de soi naturellement que les doses utilisables peuvent être plus élevées chez des sujets hypertendus, sans que cela soit pour autant nécessaire, pour ce qui est de l'effet recherché dans le domaine ophtalmologique.

Il va de soi que l'on peut utiliser en lieu et place du ramipril ou du ramiprilate, tout autre IEC à caractère lipophile, présentant une affinité importante pour l'enzyme de conversion et permettant, par conséquent, la formation de complexes enzyme-inhibiteurs stables. La stabilité des complexes apparaît comme jouant un rôle important dans la capacité des médicaments en cause à exercer l'action d'amélioration de la fonction visuelle. L'invention concerne donc un procédé de fabrication d'un médicament pour la production de médicaments neuroprotecteurs et rétino-protecteurs mettant en jeu, à titre de principe actif un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine susceptible de former avec cette dernière un complexe suffisamment stable permettant d'obtenir non seulement l'interruption du processus de la dégradation de la fonction visuelle chez les patients qui souffrent des pathologies en cause, mais en outre une inversion ou régression de ce processus.

En particulier, on peut avoir recours à tout IEC présentant, simultanément

une constante d'inhibition  $K_i$  d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition *in vitro* de l'enzyme de conversion de lapin par l'IEC en cause inférieure à celle de l'énaprilate(50 pmol/L), et

une constante  $k_4$  de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle de l'énalaprilate ( $1,1 \times 10^{-4}$ )(S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mmol/L NaCl, 1 micromol/L ZnCl<sub>2</sub>, pH 7,5 selon les méthodes de Büning et de Shapiro

dans les conditions décrites par ces auteurs dans les articles identifiés plus haut.

Avantageusement encore les IEC utilisables dans le cadre de l'invention présente une lipophilie supérieure à celle de l'enalaprilate, par exemple dans des conditions mettant en jeu des mesures comparatives de coefficients de partage dans un milieu octanol/eau à pH acide. La plus grande lipophilie se manifestera par un passage d'une proportion de l'IEC selon l'invention dans la phase octanol plus importante que pour l'enalaprilate dans une plage substantielle de pHs acides notamment dans l'intervalle de pH 2 – 4.

L'enalaprilate présente déjà, lorsqu'on l'utilise en lieu et place du ramipril, une amélioration modérée de la fonction visuelle chez les patients traités. Mais les effets observés avec le ramiprilate dont la constante  $K_i$  est de 7 (7 fois plus forte qu'avec l'enalaprilate) et la constante  $k_4$  de  $1,8 \times 10^{-5}$  (de sorte que le complexe que forme le ramiprilate avec l'enzyme est six fois plus stable que celui que forme l'enalaprilate) sont incomparablement supérieurs. Il est rappelé que les indications de nature physico-chimique qui précèdent sont issues de l'article de Vasmant et al, *loc. cit.*

Des observations semblables fondées sur des essais réels n'ont pas seulement été faites chez des personnes atteintes de neuropathies glaucomateuses, mais également chez des personnes souffrant de tous autres types d'affections mettant en jeu un facteur vasculaire.

Plus particulièrement l'invention concerne l'utilisation des composés sus-indiqués pour la fabrication de médicaments utilisables pour induire chez les personnes traitées une amélioration de l'acuité et du champ visuel.

L'invention concerne encore les compositions pharmaceutiques dans les lesquelles les susdits principes actifs sont associés à des véhicules pharmaceutiquement acceptables permettant leur administration sous différentes formes, notamment : formes orale, parentérale,

intraveineuse, intramusculaire et transdermale, et formes topiques, notamment sous forme de collyres.

Sans que les indications chiffrées qui suivent soient à considérer comme ayant un caractère restrictif, tant elles relèvent du clinicien et de son malade, les doses quotidiennes suivantes de principe actif – en particulier lorsque ce principe actif est constitué par le ramipril ou le ramiprilate - sont efficaces, à raison de 0,5 à 5, de préférence 1 à 2 mg/jour, par exemple 1,25 mg/jour, lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Il est clair que la posologie peut varier d'un patient à l'autre et qu'elle relève *in fine* du clinicien. Ces doses peuvent être différentes, lorsque l'on a recours à des médicaments distincts. Sans que le paramètre qui suit ait une nature limitative, on conçoit que le degré de stabilité que peut former l'IEC choisi avec l'enzyme de conversion doit aussi être pris en considération dans l'évaluation des doses quotidiennes les plus efficaces.

Une préférence nette est marquée pour les formes d'administration topiques, notamment sous forme de collyres. Elles s'avèrent particulièrement efficaces. Elles viennent en effet combler un vide dans le traitement des affections ophtalmologiques qui comportent un facteur vasculaire et que l'on ne traitait pas de façon efficace jusqu'à ce jour.

En d'autres termes, les différents IEC mis en œuvre sont, dans des formes préférées du médicament selon l'inventeur, associés à des véhicules pharmaceutiques permettant leur application en clinique sous formes de collyres.

L'invention sera encore davantage illustrée par la description des exemples cliniques qui suivent et qui, bien entendu, n'ont aucun caractère limitatif. Dans ces exemples le principe actif, en particulier le ramipril, a été administré en continu sous forme orale, à raison de 1,25 mg par jour,. Il sera également fait référence aux figures 1 à 8 ci-jointes qui fournissent des résultats obtenus avec un octopus et qui attestent de la capacité qu'ont

les médicaments selon l'invention d'entraîner une sensible amélioration du champ visuel de certains de ces patients.

Les figures 1 et 2 sont des reproductions des champs visuels de l'œil gauche, les figures 3 et 4 des reproductions des champs visuels de l'œil droit, tels qu'ils ont été appréciés chez l'un des patients traités, qui souffrait d'une neuropathie glaucomateuse, respectivement avant traitement (figs. 1 et 3) et après traitement, 10 jours plus tard, (figs. 2 et 4).

Les figures 5 et 6 sont des reproductions des champs visuels de l'œil gauche, les figures 7 et 8 des reproductions des champs visuels de l'œil droit, tels qu'ils ont été appréciés chez l'un des patients traités, qui souffrait d'une rétinite pigmentaire sectorielle, respectivement avant traitement (figs. 5 et 7) et après traitement, deux mois plus tard, (figs. 6 et 8).

Dans la partie supérieure à gauche de chacune des figures apparaît l'échelle des gris (GS), dans la partie inférieure à gauche la courbe de Bebie, dans la partie supérieure à droite les valeurs de seuil (en dB) mesurées en des points déterminés de la rétine et dans la partie inférieure à droite les valeurs de comparaison (en dB).

L'échelle des gris fournit une « image » de la fonction visuelle, point par point, des différentes régions de la rétine ; les zones les plus claires correspondent aux régions dont les fonctions visuelles sont les moins altérées, les zones les plus sombres à celles qui le sont le plus. Un relatif blanchiment après traitement de l'une des régions en cause atteste d'une amélioration locale des fonctions visuelles. Une réduction des plages les plus sombres signe aussi une récupération visuelle locale dans les régions alors devenues plus claires.

Les valeurs qui apparaissent dans les parties droites des figures correspondent aux valeurs des seuils de vision mesurés localement en des points déterminés de la rétine. L'accroissement de ces valeurs mesurées en certains de ces points après traitement, attestent de l'amélioration locale de la vision. A l'inverse les valeurs qui apparaissent dans les parties

Copie avant rectification

inférieures droites des figures correspondent à des pertes locales de vision dans les zones concernées de la rétine par rapport à la normale. Une diminution de ces valeurs, lorsqu'elle est observée après traitement, témoigne d'une amélioration de la fonction visuelle au plan local.

5           Les courbes de Debie fournissent également des images comparatives de la capacité de vision du sujet examiné (courbes inférieures) par rapport aux courbes de vision chez des sujets normaux ou quasi-normaux (courbes supérieures). Une amélioration de la fonction visuelle chez un patient traité se manifeste par le rapprochement de la courbe de Debie du patient des courbes obtenues chez des sujets normaux.

10           D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront encore à la lumière des observations cliniques qui suivent, lesquelles n'ont évidemment d'autre but que celui d'illustrer encore davantage l'invention, sans pour autant la limiter.

#### **NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE**

L'origine ischémique de la neuropathie gaucomateuse a été soupçonnée au vu de l'exploration angiographique.

20           L'angiographie fluoresceinique a montré :

**1) Papille :**

- soit un retard d'imprégnation de la papille glaucomateuse ;
- soit des défauts d'imprégnation absolu. Ces déficits sont en corrélation avec les altérations du champ visuel.

25           **2) Choroïde :**

L'angiographie fluorescéinique a montré :

- un retard de remplissage choroïdien : dans 100% des cas ;
- une irrégularité de remplissage en secteurs ;
- une visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens principaux.

30           **3) Rétine :**

- Temps artériel rétinien plus long.

Les patients porteurs de glaucome connu et présentant une hypertension artérielle ont vu leur acuité visuelle ainsi que leur champ visuel s'améliorer en très peu de temps, dès que le traitement a été institué. On soulignera parmi les effets obtenus :

- 5 - Acuité Visuelle : amélioration nette, le cas le plus spectaculaire est celui d'un patient dont l'acuité visuelle est passée de 3/10 à 10/10 (OD) et de 6/10 à 8/10 (OG) ;
- 10 - Champ visuel : Etudié au goldmann et surtout au périmètre automatique s'est amélioré de façon nette et spectaculaire ; en moyenne la perte de la sensibilité moyenne a baissé de 30%, ce qui est original et exceptionnel ;
- Tension oculaire : baisse significative mais dont l'importance est irrégulière.

15 La baisse tout à fait relative de la pression intraoculaire n'explique pas des améliorations aussi rapides et spectaculaires du champ visuel. Sous ramipril, la perte de la sensibilité moyenne au périmètre automatique (octopus) a baissé en moyenne de 30%, des scotomes absous sont devenus relatifs. Si l'élévation de la pression intra-oculaire constitue un facteur aggravant de la neuropathie glaucomateuse, cette 20 dernière apparaît comme consistant essentiellement en une maladie vasculaire ischémique nécessitant un traitement à visée vasculaire.

25 Les figures 1 à 4 attestent également de l'obtention de l'amélioration de la fonction visuelle, en particulier dans les conditions qui ont été rappelées plus haut. Les données chiffrées liées à ces figures apparaissent également dans les tableaux ci-après (dont les numéros correspondent naturellement à ceux des figures) :

Tableau 1Œil gauche avant traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS		16.9	17.3	16.5	
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.5	9.4	9.9
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	26.8	29.3	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0..4			22.4
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0..2			2.7
Indice de fiabilité	RF	[%]				4.9

5

Tableau 2Œil gauche après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS		20.0	20.0	20.2	
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	5.7	6.8	6.2
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	16.8	26.5	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0..4			13.1
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0..2			3.0
Indice de fiabilité	RF	[%]				5.0

10

Tableau 3Œil droit avant traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS		17.4	17.4	16.9	
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.0	9.3	9.5
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	28.6	21.0	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0..4			21.8
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0..2			3.0
Indice de fiabilité	RF	[%]				2.3

Tableau 4Œil droit après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS		22.2	21.9	21.6	
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	4.1	4.7	4.8
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	17.2	10.4	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0..4			13.1
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0..2			2.6
Indice de fiabilité	RF	[%]				2.3

Il découle déjà des figures une amélioration nette de la fonction visuelle ; Les tableaux en fournissent une illustration complémentaire, en particulier au plan de la sensibilité moyenne qui passe de 16,5 à 20,2 pour l'œil gauche, et de 16,9 à 21,6 pour l'œil droit. De même on note une forte régression de la perte moyenne de vision par rapport à la normale ; de 9,9 à 6,2 pour l'œil gauche et de 9,5 à 4,8 pour l'œil droit.

#### CHORIO-RÉTINOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE DU MYOPE FORT

L'hypothèse d'un facteur vasculaire dans la genèse des lésions choroïdiennes est avancée, du fait de la présence de lésions vasculaires de la choroïde. L'occlusion vasculaire touche d'abord la choriocapillaire qui est atrophique, puis intéresse les vaisseaux de moyen puis de gros calibre. Il s'ensuit une atrophie et même une disparition de la choroïde prédominant au pole postérieur et conditionnant au moins en partie l'atteinte rétinienne qui devient atrophique. Néanmoins, les vaisseaux rétiniens participent à cette atrophie. L'amélioration de l'acuité visuelle corrigée ne semble pas, à ce jour, avoir jamais été constatée chez des patients très myopes et affectés par une chorio-rétinopathie dégénérative.

Même à faible dose, le ramipril entraîne toujours une amélioration de l'acuité visuelle corrigée et cela malgré l'existence d'une choroïdose myopique extrêmement sévère. A titre d'exemples, l'acuité visuelle est passée respectivement : de la simple perception lumineuse (PL) à 1/20 sur œil monophtalme ; de 2/10 (OD) 1/10 (OG) à 5/10 (OD) et 5/10 (OG) ; de 1,5/10 à 3/10 ; de 1/20 (2 yeux) à 2/10 (OD) et 1/10 (OG) ; de 1/10 (OD) et 1/10 (OG) à 6/10 (OD) et 3/10 (OG). Il est entendu que dans ce qui précède OD signifie "œil droit" et OG "œil gauche".

### DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (D.M.L.A.)

Le caractère ischémique de la D.M.L.A. a été évoqué sur la base des données suivantes.

#### Données angiographiques :

5

Un travail récent aurait mis en évidence un ralentissement de la perfusion choroïdienne maculaire chez 26 sur 100 patients présentant une D.M.L.A.

#### Etude histologique :

Elle a montré :

10

- une augmentation progressive du tissu intervasculaire qui peut rétrécir la lumière de la chorio-capillaire et des artéries afférentes ;
- une diminution du nombre et du diamètre des capillaires choroïdiens ;
- une diminution du nombre des vaisseaux choroïdiens moyens ;
- des anomalies, notamment une atrophie du lit capillaire rétinien périfoveolaire : il paraît atrophique.

15

La plupart des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge sans neovaisseaux sous-rétiniens traités par le ramipril ont vu leur acuité visuelle s'améliorer. A titre d'exemple, l'acuité visuelle est passée respectivement de 0,16 à 0,3 ; 0,2 à 0,5 ; de 0,05 à 0,2 (l'œil droit) et 0,05 à 0,15 (l'œil gauche) ; de 0,2 à 0,4 (l'œil droit) et de 0,5 à 0,8 (l'œil gauche) ; de 0,6 à 1 ; de 0,4 à 0,6 (l'œil droit) et 0,2 à 0,5 l'œil gauche).

20

### DYSTROPHIES HEREDITAIRES DE LA RETINE ET DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

25

#### Rétinite pigmentaire :

30

Cette affection correspond à une dystrophie des cônes et des bâtonnets. Elle est caractérisée par la survenue d'une cécité nocturne dans l'enfance ou l'adolescence, un rétrécissement progressif du champ visuel périphérique débutant par un scotome annulaire équatorial et qui évolue vers une baisse de l'acuité visuelle importante ou même une cécité à l'âge adulte.

Une composante vasculaire a été démontrée dans ce type de dystrophie.

Elle est étayée par la clinique, l'angiographie et l'histologie :

1. Clinique : diminution du calibre des vaisseaux rétiniens.
2. Angiographie :
  - augmentation du temps de circulation rétinienne,
  - dilatation des capillaires rétiniens et papillaires,
  - retard circulatoire choroïdien.
3. Histopathologie :
  - épaississement avec hyalisation des parois des vaisseaux rétiniens,
  - oblitération partielle de la chorio-capillaire qui devient atrophique.

#### 15 EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic est sévère. Il est marqué par une progression constante de l'affection vers la cécité. Il n'existe pas de traitement connu.

De l'existence de ce facteur vasculaire est venue l'idée de l'essai des médications selon l'invention dans les dystrophies héréditaires de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

Le ramipril a été utilisé dans les trois affections suivantes : rétinite pigmentaire ; maladie de stargardt et fundus flavimaculatus ; dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte. Il a entraîné dans tous les cas une amélioration de la fonction visuelle.

#### 25 Rétinite Pigmentaire

Trois patients ont été traités au ramipril 1.25 mg par voie orale et ont vu leur acuité visuelle s'améliorer en l'espace de deux mois :

**Premier patient** : l'acuité visuelle est passée respectivement à l'œil droit de perception lumineuse douteuse à 1/50 et à l'œil gauche de 1/50 à 1.6/10.

**Deuxième patient :** Monophtalme l'acuité visuelle est passée de 2/10 à 5/10.

**Troisième Patient :** Souffrant d'une rétinite pigmentaire sectorielle, il a vu son acuité visuelle passer de 1.6 à 6/10 à droite et de 5 1.6 à 4/10 à gauche. La sensibilité moyenne au champ visuel automatique octopus s'est amélioré de 16,5 à 18 à droite et de 16,8 à 19,9 à gauche.

L'électro-rétinogramme s'est sensiblement amélioré surtout au rouge et à l'œil gauche.

Maladie de stargardt flavimaculatus

10 Un patient a été traité, son acuité s'est amélioré de 1/20 à 1/10 à droite et de 1/50 à 3/10 à gauche.

Dystrophie pseudovitelliforme

15 Un patient a été testé. Son acuité est passée en un mois de 1.6 à 2/10 à droite et 2/10 à 3/10 à gauche. L'activité du ramipril dans ces dystrophies héréditaires est unique.

20 Des reproductions des champs visuels appréciés chez le troisième patient porteur de rétinite pigmentaire sectorielle, respectivement avant et après deux mois de traitement, sont, à titre d'exemple, montrées dans les figures 5 et 6 pour l'œil gauche, dans les figures 7 et 8 pour l'œil droit.

25 Des figures 5 à 8 découlent également une amélioration substantielle de la fonction visuelle. Les données chiffrées des tableaux 5 à 8 ci-après qui respectivement leur correspondent, en fournissent une illustration supplémentaire. En particulier la sensibilité moyenne passe de 16,8 à 20,9 pour l'œil gauche et de 16,5 à 18,3 pour l'œil droit. De même la perte moyenne de vision par rapport à la normale régresse de 10,3 à 6,5 pour l'œil gauche et de 10,6 à 8,8 pour l'œil droit.

**Tableau 5**Œil gauche avant traitement

			<b>Normal</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Moyenne</b>
Sensibilité moyenne	MS			17.3	17.9	16.8
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.8	9.6	10.3
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	60.6	52.8	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0.4			52.5
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0.2			2.5
Indice de fiabilité	RF	[%]				9.8

5

**Tableau 6**Œil gauche après traitement

			<b>Normal</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Moyenne</b>
Sensibilité moyenne	MS			21.2	20.8	20.9
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	6.2	7.0	6.5
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	51.8	63.9	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0.4			48.0
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0.2			1.9
Indice de fiabilité	RF	[%]				7.9

10

**Tableau 7**Œil droit avant traitement

			<b>Normal</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Moyenne</b>
Sensibilité moyenne	MS			16.8	16.0	16.5
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	10.2	11.5	10.6
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	70.4	86.9	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0.4			66.0
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0.2			2.4
Indice de fiabilité	RF	[%]				12.2

**Tableau 8**Œil droit après traitement

			<b>Normal</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Moyenne</b>
Sensibilité moyenne	MS			18.4	18.2	18.3
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	8.7	9.2	8.8
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	67.5	79.8	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] <sup>2</sup>	0.4			65.6
Fluctuation à court terme	SF	[dB] <sup>2</sup>	0.2			1.7
Indice de fiabilité	RF	[%]				10.3

### OCCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Le syndrome d'occlusion de la veine centrale de la rétine ou de l'une de ses branches correspond à un ralentissement plus ou moins important du courant circulatoire. Il n'existe pas d'arrêt complet.

5

Il est défini par la présence de symptômes fondamentaux :

10

- altération de la vision,
- retard circulatoire rétinien,
- dilatation veineuse,
- hémorragies rétiennes,
- œdème rétinien diffus,
- nodules cotonneux,
- altération du lit capillaire.

15

Le pronostic de ce type d'affection est incertain. Il est fonction de la forme clinique. Des complications peuvent aggraver la situation, en particulier l'œdème maculaire, l'hémorragie du vitre et le glaucome néovasculaire.

20

Le seul traitement connu est la photocoagulation au laser. Ce dernier traite les complications et non l'occlusion elle-même.

25

La plupart des patients traités au ramipril se sont améliorés, aussi bien sur le plan fonctionnel qu'angiographique.

A titre d'exemple, deux patients présentant une occlusion de branche veineuse de type œdémateux et ischémique ont vu leur acuité visuelle s'améliorer respectivement de 2/10 à 8/10 et de 6/10 à 10/10 et cela en l'espace de deux mois.

Le ramipril en améliorant la pression de perfusion augmente le débit (blood flow) et traite ainsi directement l'occlusion veineuse qui se définit encore une fois comme un ralentissement circulatoire veineux.

CHORIO-RÉTINOPATHIE SÉREUSE CENTRALE (C.R.S.C.)

Des altérations vasculaires ont été incriminées. L'angiographie au vert d'indocyanine a montré ces altérations vasculaires choroïdiennes diffuses avec hyper-perméabilité choroïdienne.

5

Cette dernière entraîne un décollement séreux de l'épithélium pigmentaire. La pression exercée sur l'épithélium pigmentaire produit une fuite qui, de façon mécanique, occasionne un décollement séreux rétinien maculaire.

10

L'utilisation du ramipril a entraîné en quelques jours à quelques semaines un affaissement de la bulle et donc une application du neuro-epithélium rétinien : ce qui a conduit à une amélioration de l'acuité visuelle ainsi que du champ visuel central.

15

Pour le ramipril et le ramiprilate, l'amélioration de la fonction visuelle se manifeste à des doses n'induisant pas d'hypotension artérielle sur le sujet sain.

20

Compte tenu de l'action vasodilatatrice du ramipril et du ramiprilate et de la part de responsabilité du facteur vasculaire dans le développement des six pathologies que sont la neuropathie glaucomateuse, la choriorétinopathie dégénérative du myope fort, la D.M.L.A., la choriorétinopathie séreuse centrale, l'occlusion veineuse rétinienne et les dystrophies héréditaires de la rétine, on comprend que ces substances ne peuvent qu'avoir un effet dans toutes autres affections choriorétiniennes comportant une composante vasculaire.

25

L'invention n'est pas limitée à la seule utilisation pour le traitement des affections sus-indiquées du ramipril et du ramiprilate. Il peut lui être substitué d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui pourraient induire les effets 1, 2. et 3. susmentionnés, à des doses suffisamment basses pour ne pas affecter la tension générale des personnes auxquelles ils seraient administrés aux même fins, en particulier s'ils présentent les constantes respectivement d'inhibition et de

vitesse de réversibilité de la réaction d'isomérisation répondant aux normes qui ont été définies plus haut.

Il est entendu que l'expression "fonction visuelle", telle qu'elle est utilisée dans les revendications qui suivent, fait référence plus 5 particulièrement, sans pour autant y être limité, à l'acuité visuelle ou au champ visuel ou, de préférence, aux deux à la fois.

## REVENDICATIONS

1. Médicament ophtalmologique neuro-protecteur et rétino-  
5 protecteur, apte à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours, caractérisé par le fait que son principe actif est constitué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ayant un grand degré de stabilité.

10 2. Médicament selon la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur présente, simultanément,

une constante d'inhibition  $K_i$  d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de lapin par l'inhibiteur inférieure à celle de l'éNALAPRILATE(50 pmol/L), et

15 une constante  $k_4$  de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle du complexe formé par l'éNALAPRILATE et l'enzyme de conversion ( $1,1 \times 10^4$ ).(S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mmol/L NaCl, 1 micromol/L ZnCl<sub>2</sub>, pH 7,5. dont l'activité vasodilatatrice se manifeste au niveau non seulement des artères, 20 mais aussi des veines.

3. Médicament selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'inhibiteur possède une lipophilie supérieure à celle de l'éNALAPRILATE.

25 4. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le principe actif est le ramipril, le ramiprilate, l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de libérer le ramiprilate dans l'organisme auquel le principe actif est administré.

5. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il se trouve sous la forme d'un collyre.

30 6. Utilisation d'un principe actif de médicament, tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4 pour la production de médicaments

ophtalmologiques neuro-protecteurs ou rétino-protecteurs aptes à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours.

5        7. Utilisation selon la revendication 6, dans un procédé de fabrication de médicaments destinés au traitement de neuropathies glaucomateuses.

8. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des chorio-rétinopathies dégénératives du fort myope.

10      9. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement de dégénérescences maculaires liées à l'âge.

15      10. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement de chorio-rétinopathies séreuses centrales.

11. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des dystrophies héréditaires de la rétine.

20      12. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des occlusions veineuses rétinien-

nes.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 12 pour la production de médicaments sous formes de collyres.

inférieures droites des figures correspondent à des pertes locales de vision dans les zones concernées de la rétine par rapport à la normale. Une diminution de ces valeurs, lorsqu'elle est observée après traitement, témoigne d'une amélioration de la fonction visuelle au plan local.

5 Les courbes de Bebie fournissent également des images comparatives de la capacité de vision du sujet examiné (courbes inférieures) par rapport aux courbes de vision chez des sujets normaux ou quasi-normaux (courbes supérieures). Une amélioration de la fonction visuelle chez un patient traité se manifeste par le rapprochement de la courbe de Bebie du patient des courbes obtenues chez des sujets normaux.

10 15 D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront encore à la lumière des observations cliniques qui suivent, lesquelles n'ont évidemment d'autre but que celui d'illustrer encore davantage l'invention, sans pour autant la limiter.

#### NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE

L'origine ischémique de la neuropathie gaucomateuse a été soupçonnée au vu de l'exploration angiographique.

20 L'angiographie fluoresceinique a montré :

25 1) Papille :

- soit un retard d'imprégnation de la papille glaucomateuse ;
- soit des défauts d'imprégnation absolu. Ces déficits sont en corrélation avec les altérations du champ visuel.

30 2) Choroïde :

L'angiographie fluorescéinique a montré :

- un retard de remplissage choroïdien : dans 100% des cas ;
- une irrégularité de remplissage en secteurs ;
- une visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens principaux.

30 3) Rétine :

- Temps artériel rétinien plus long.

vitesse de réversibilité de la réaction d'isomérisation répondant aux normes qui ont été définies plus haut.

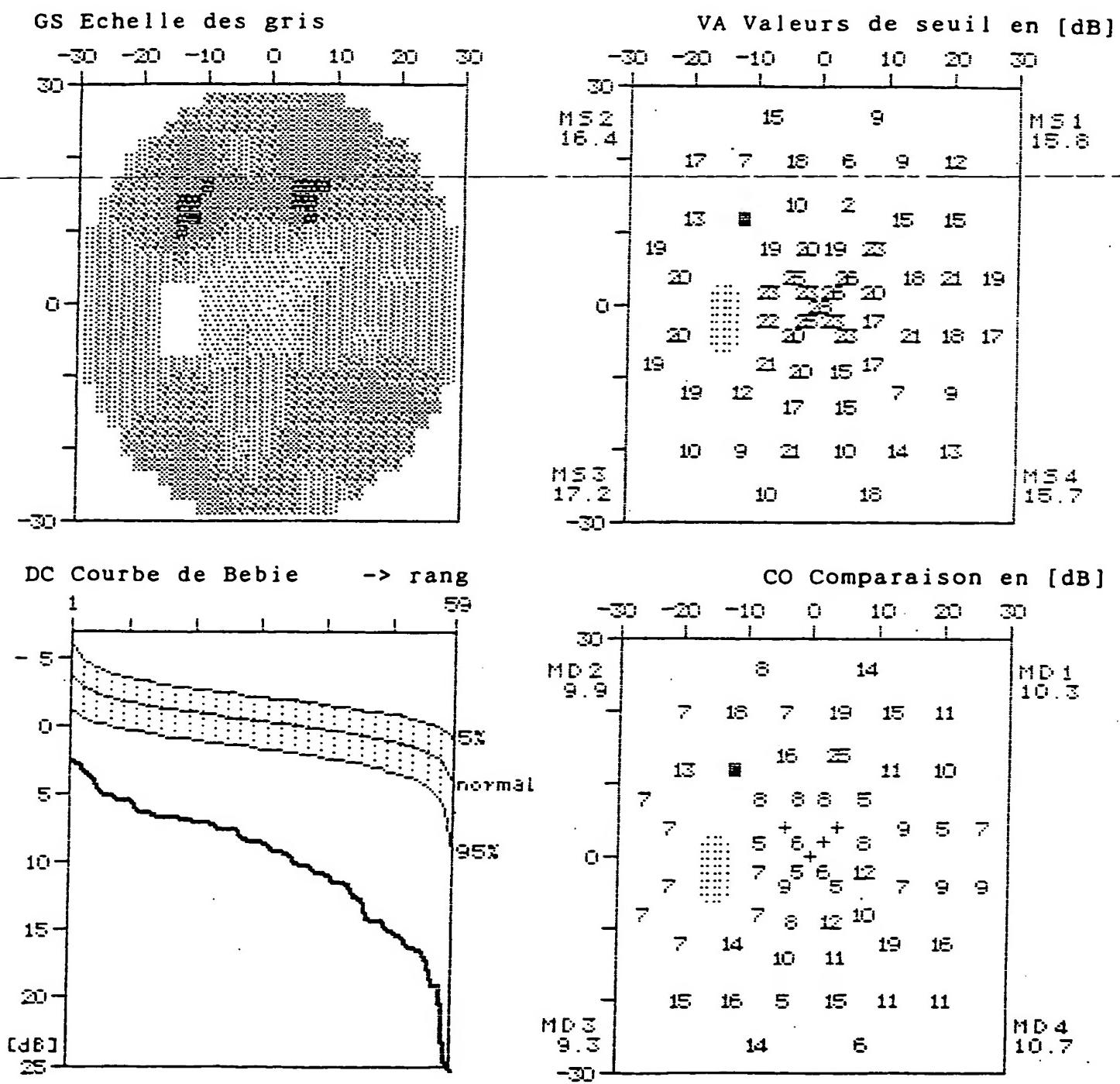
Il est entendu que l'expression "fonction visuelle", telle qu'elle est utilisée dans les revendications qui suivent, fait référence plus particulièrement, sans pour autant y être limité, à l'acuité visuelle ou au champ visuel ou, de préférence, aux deux à la fois.

L'invention concerne encore un médicament ophtalmologique neuro-protecteur et rétino-protecteur, apte à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours, caractérisé par le fait que son principe actif est constitué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ayant un grand degré de stabilité, étant encore précisé que l'inhibiteur présente, simultanément :

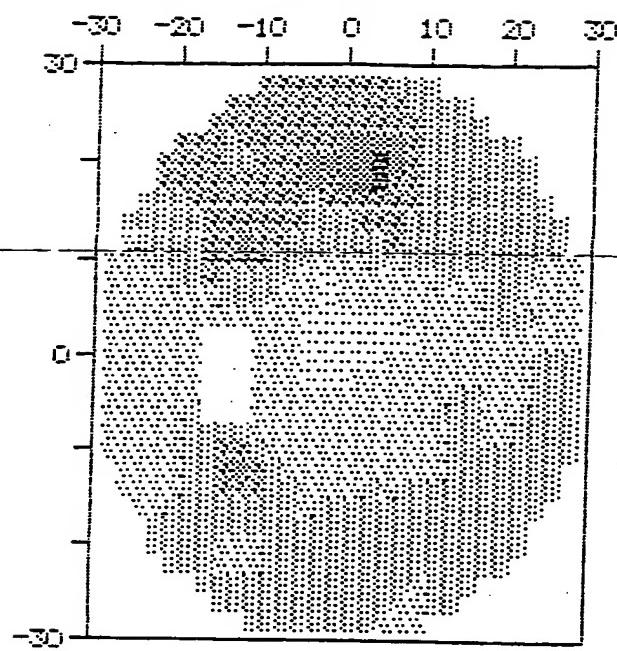
- une constante d'inhibition  $K_i$  d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de lapin par l'inhibiteur inférieure à celle de l'éNALAPRILATE(50 pmol/L), et
- une constante  $k_4$  de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle du complexe formé par l'éNALAPRILATE et l'enzyme de conversion ( $1,1 \times 10^{-4}$ )(S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mmol/L NaCl, 1 micromol/L ZnCl<sub>2</sub>, pH 7,5. dont l'activité vasodilatatrice se manifeste au niveau non seulement des artères, mais aussi des veines.

L'invention possède de préférence une lipophilie supérieure à celle de l'éNALAPRILATE.

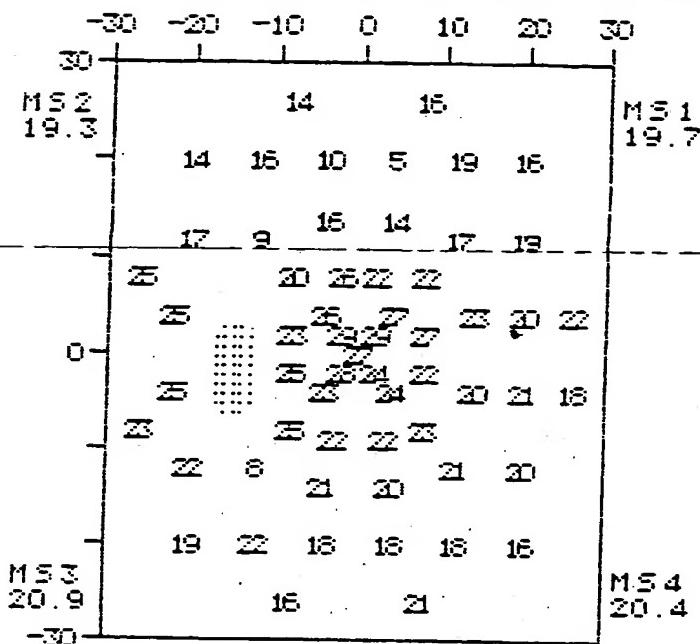
L'invention concerne encore un médicament dans lequel le ramipril ou le ramiplilate se trouve sous la forme de leur sels pharmaceutiquement acceptables ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de libérer le ramiprilate dans l'organisme auquel le principe actif est administré.

**FIGURE 1**

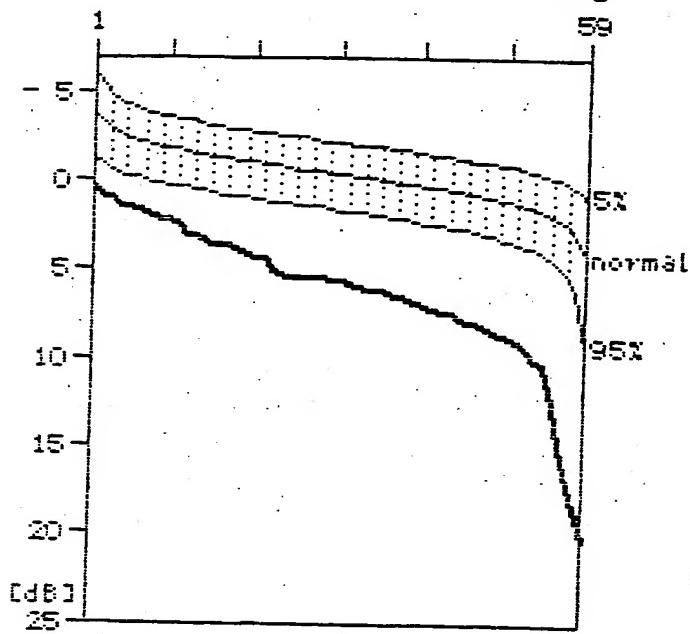
GS Echelle des gris



VA Valeurs de seuil en [dB]



DC Courbe de Bebie      -&gt; rang



CO Comparaison en [dB]

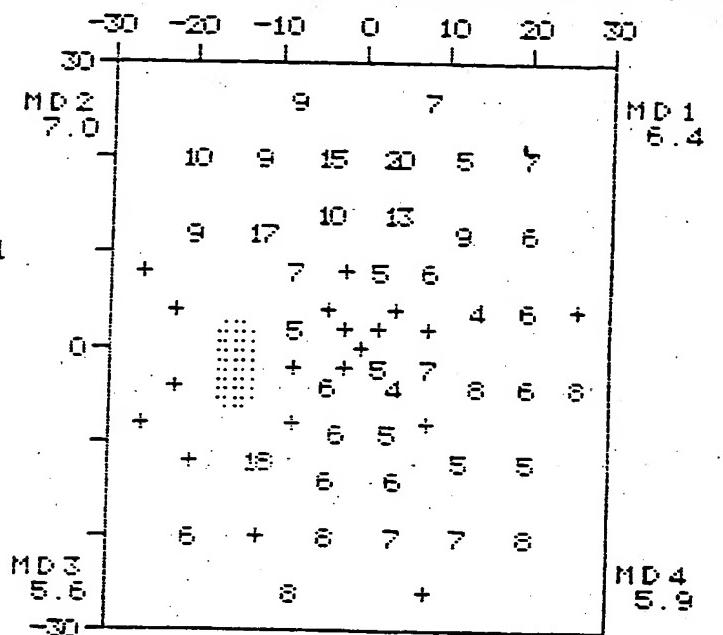


FIGURE 2

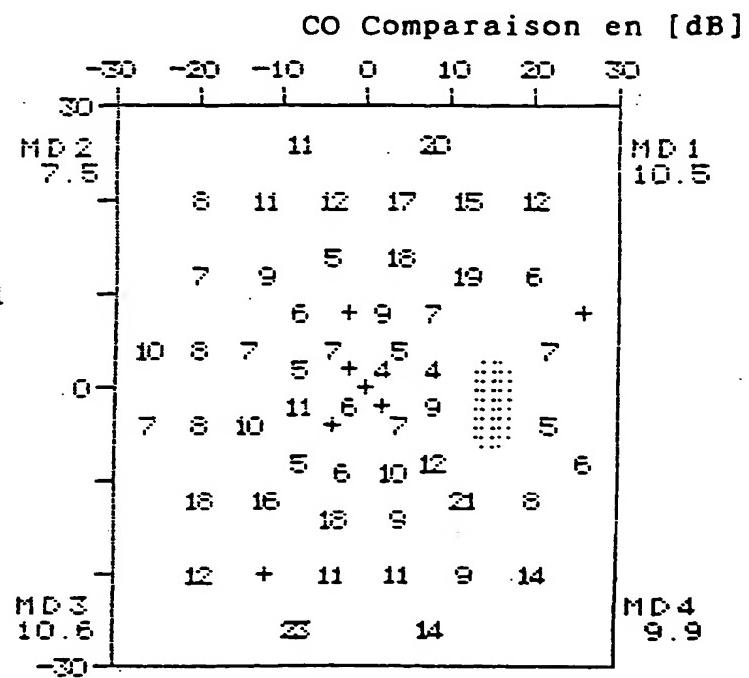
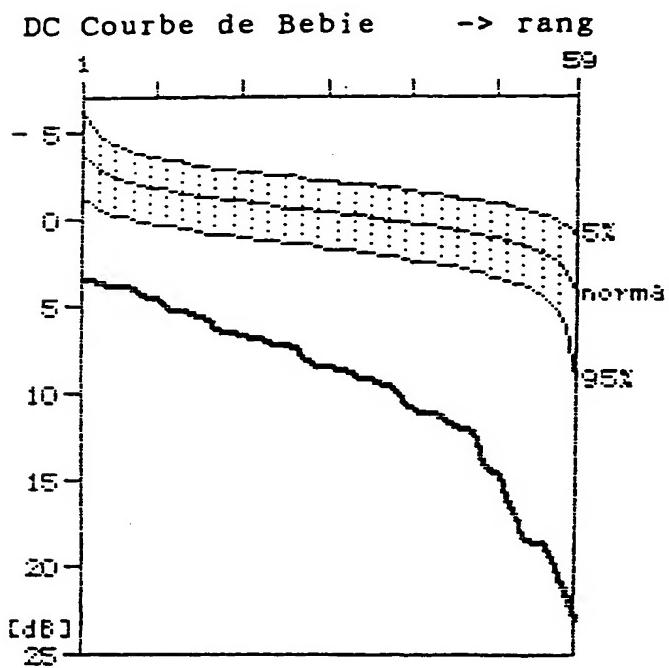
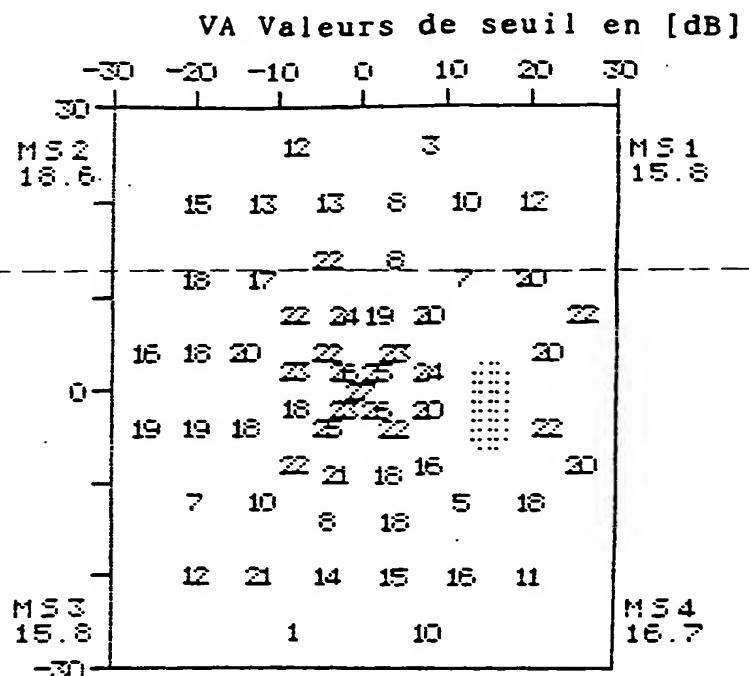
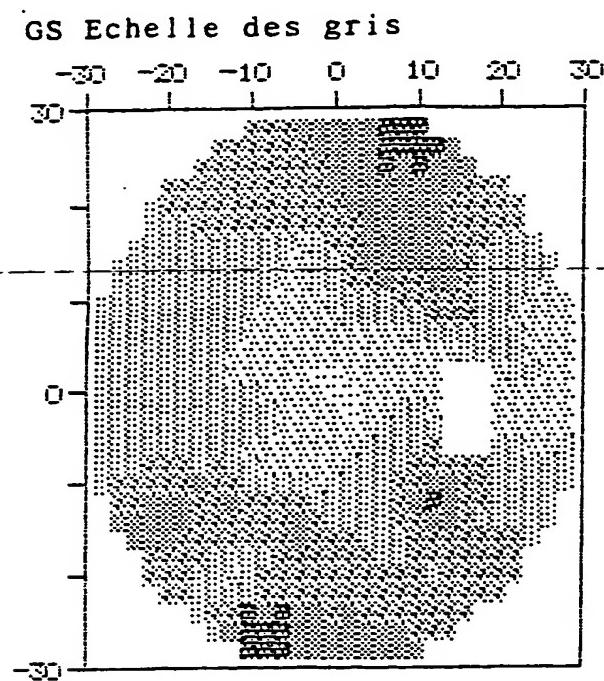
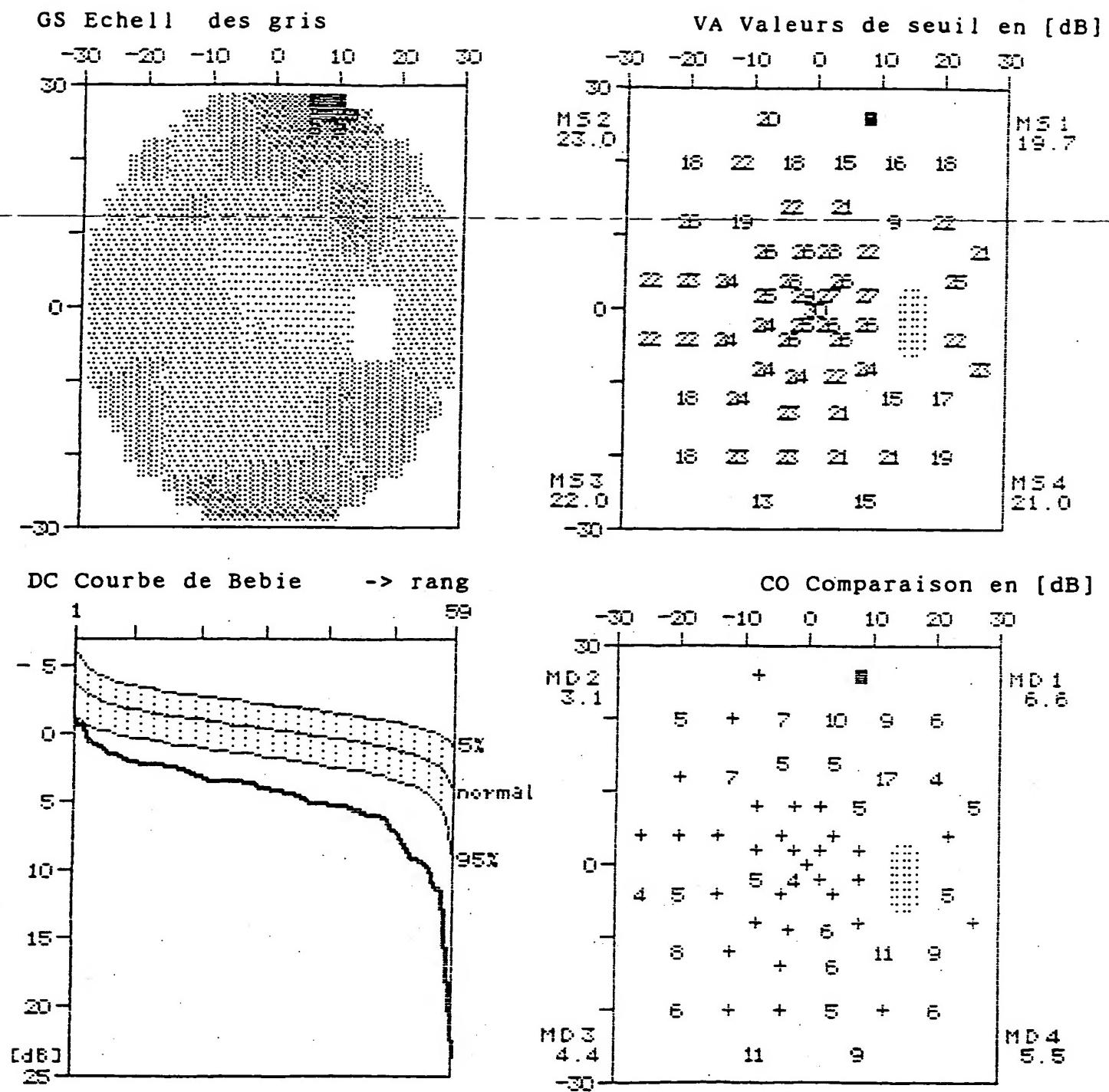
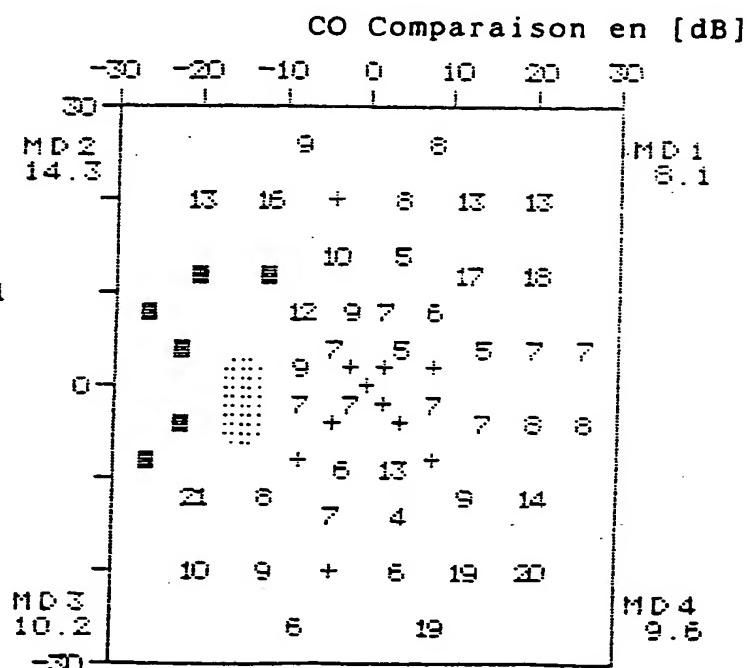
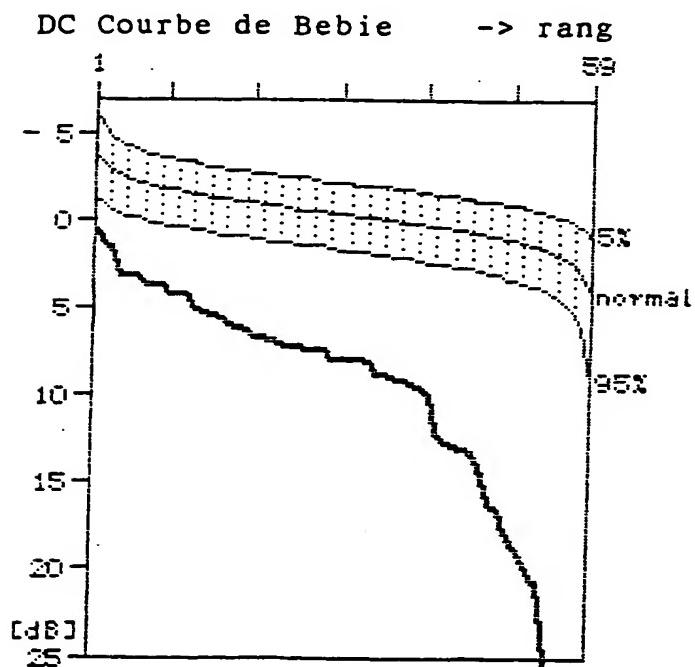
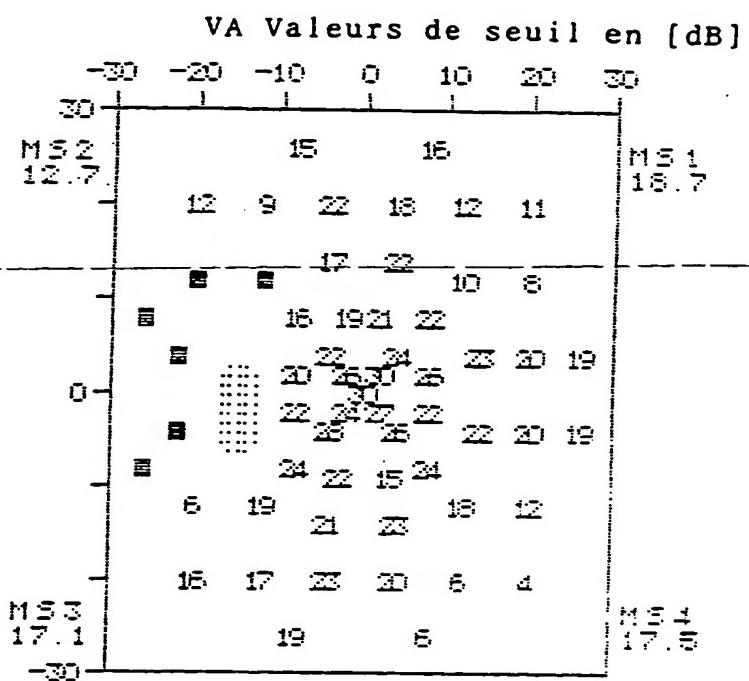
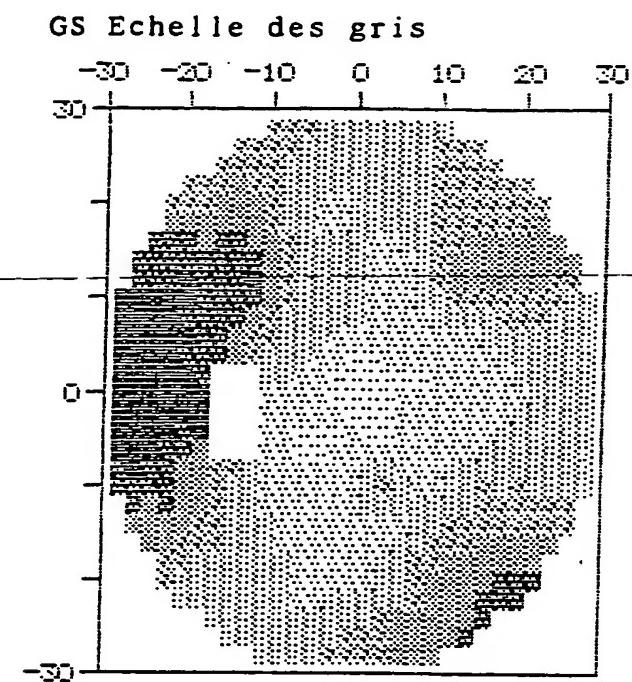


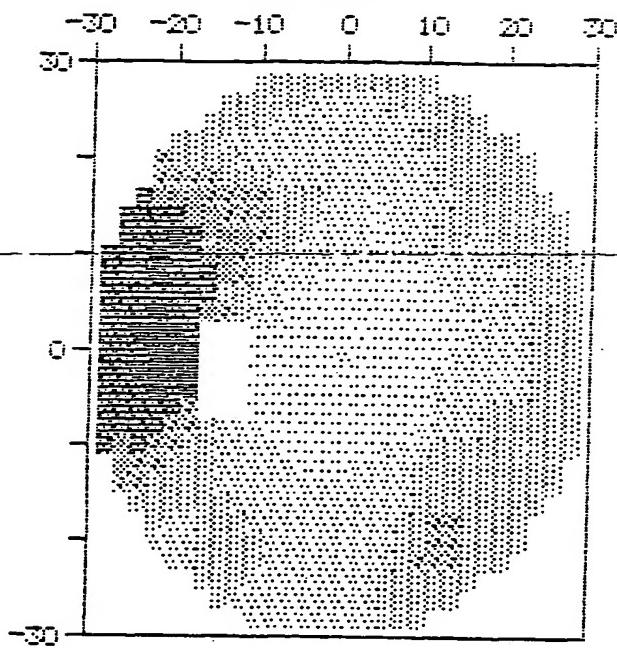
FIGURE 3

**FIGURE 4**

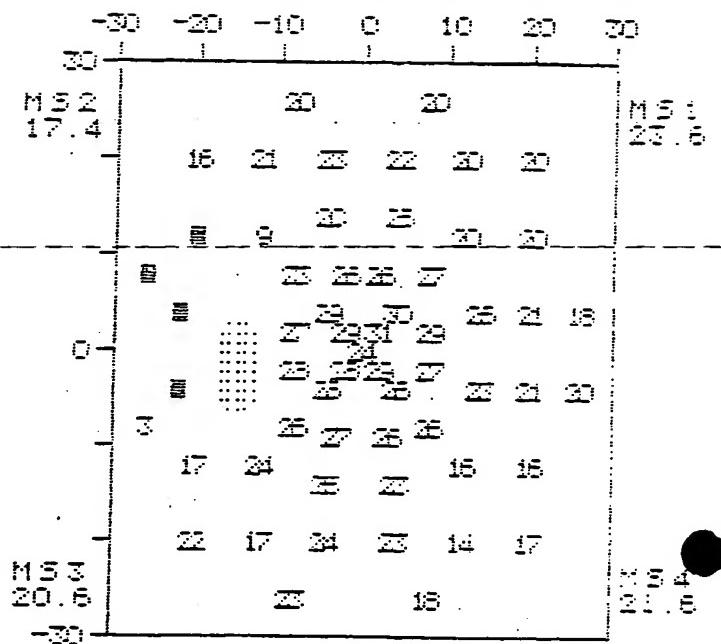


## **FIGURE 5**

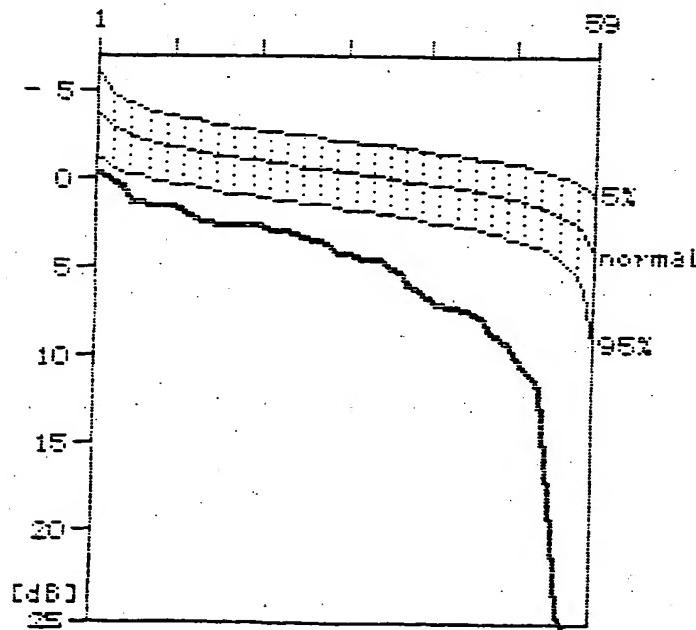
GS Echelle des gris



VA Valeurs de seuil en [dB]



DC Courbe de Bebie      -&gt; rang



CO Comparaison en [dB]

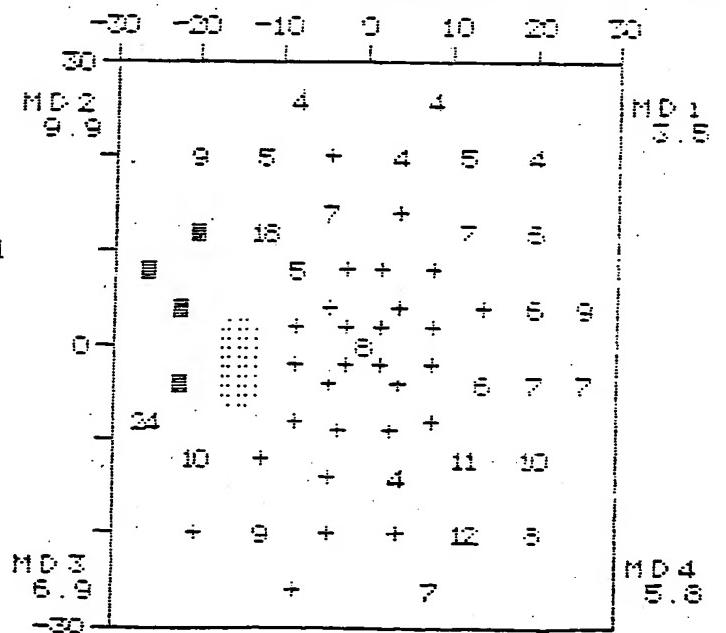
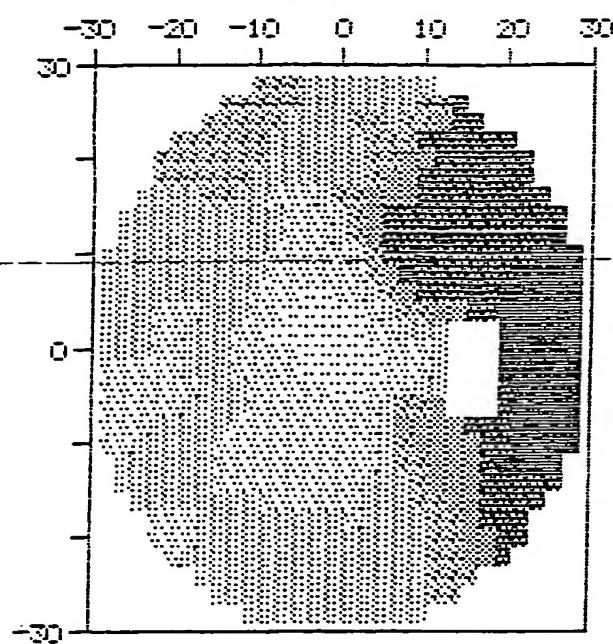
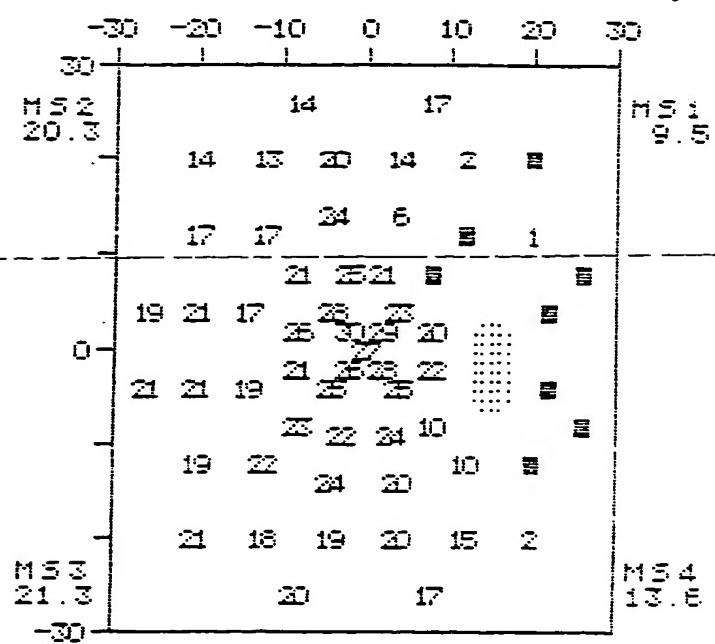


FIGURE 6

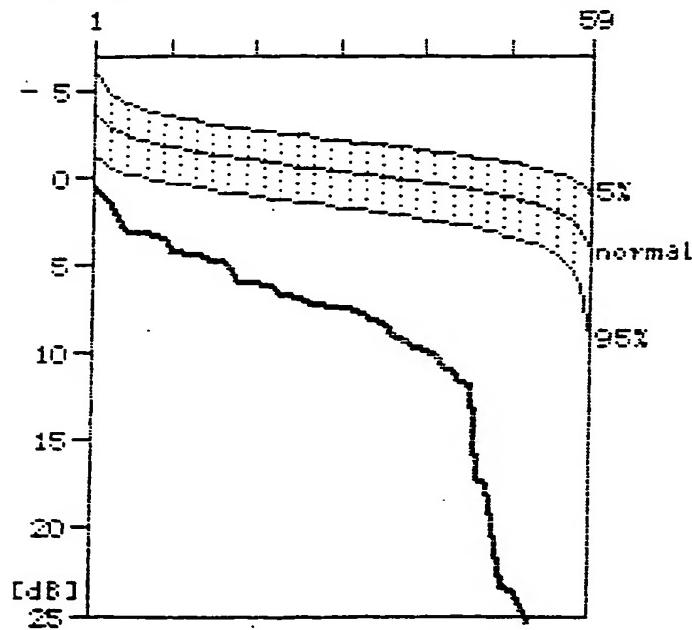
GS Echelle des gris



VA Valeurs de seuil en [dB]



DC Courbe de Bebie      -&gt; rang



CO Comparaison en [dB]

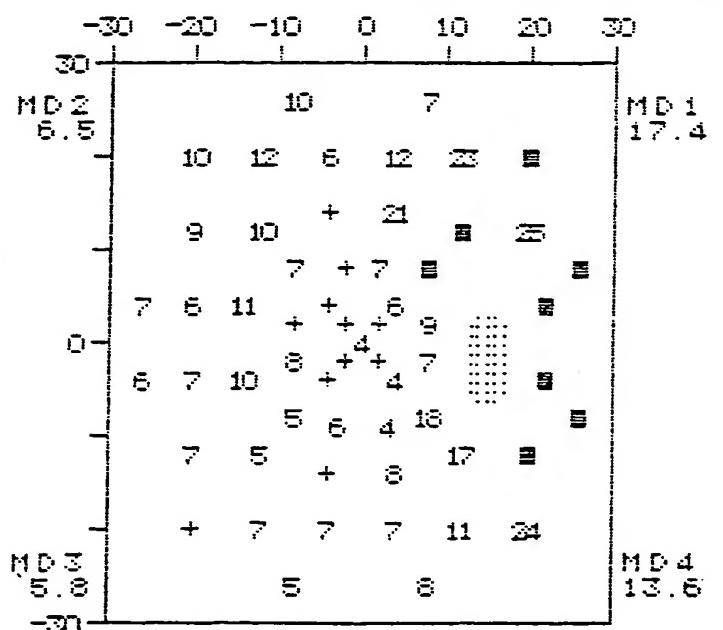


FIGURE 7

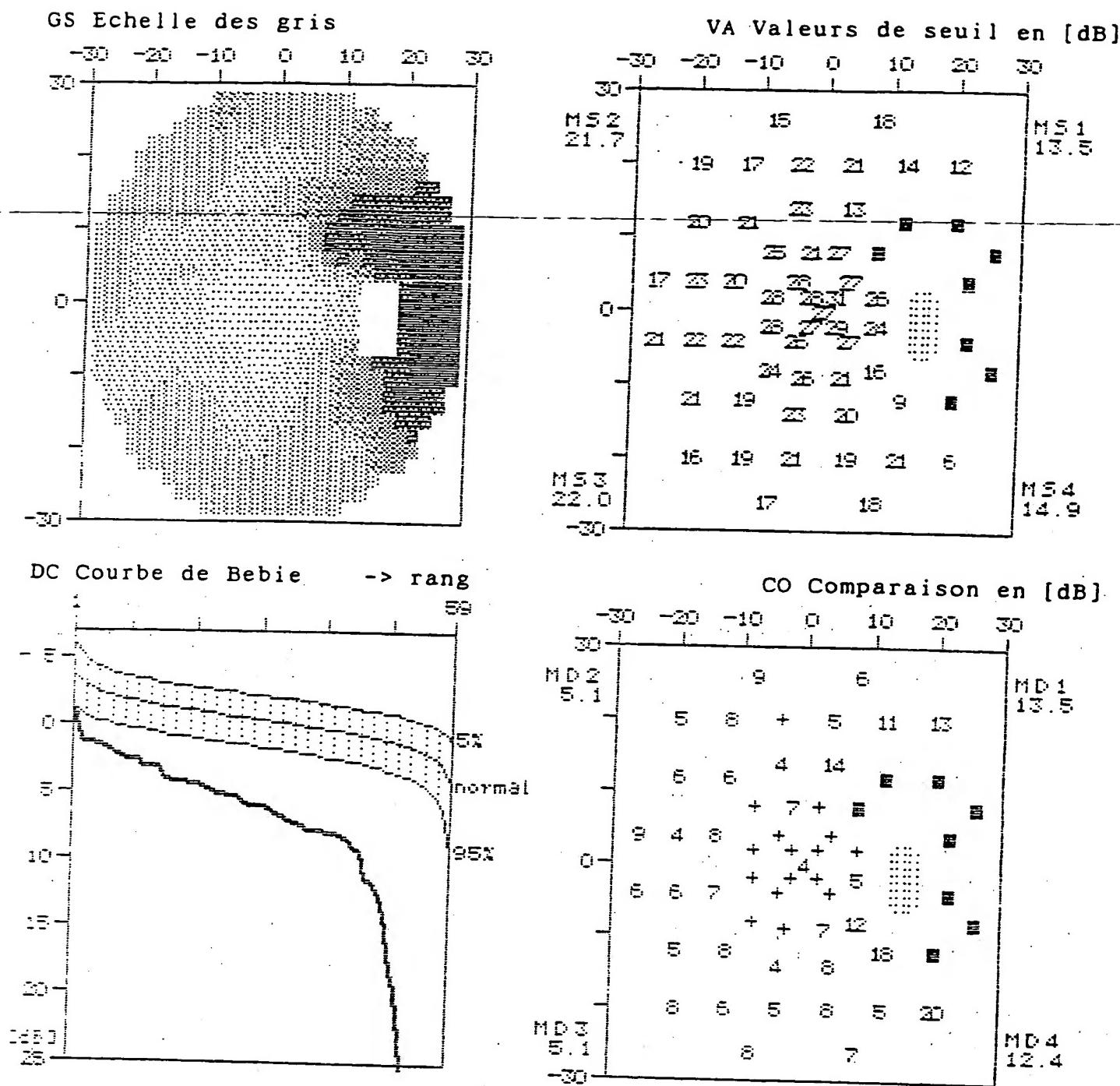


FIGURE 8